

# Politecnico di Torino

Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica A. A. 2021/2022 Sessione di Laurea Marzo 2022

# Algoritmo per la segmentazione automatica di risonanze magnetiche cerebrali in pazienti affetti da malformazione di Arnold-Chiari.

Relatori: Mesin Luca Candidati: Falcicchio Antonella Pasotti Andrea

# Indice

Lista delle figure	3
Lista delle tabelle	5
Abstract	6
Introduzione	7
Anatomia del Sistema Nervoso	7
Sindrome Arnold-Chiari	11
Definizione	11
Cause	12
Sintomatologia	13
Diagnosi	13
Trattamenti	13
Risonanza Magnetica Nucleare	15
Metodo	17
Descrizione generale	17
Workflow	17
Pre-processing	18
Registrazione	22
Segmentazione	23
Demons	23
Contorni attivi e Snake GVF	26
Calcolo parametri	32
Classificazione	33
Organizzazione dei dati	33
Classificatori	35
Validazione	36
Risultati e discussione	37
Pre-processing e registrazione	37
Scelta del filtro bilaterale	37
Errori registrazione automatica	38
Demons e Snake GVF	41
Confronto segmentazioni algoritmo e segmentazioni manuali medici	43
Analisi statistica features	44
Classificazione	49
Feature Selection	49

Prestazioni Prima Classificazione: Intervento necessario o meno	55
Prestazioni Seconda Classificazione: Intervento di Decompressione Osteo-	
legamentosa/Plastica durale	60
Conclusioni	63
Riferimenti	64

# Lista delle figure

Figura 1. Meningi	7
Figura 2. Encefalo	8
Figura 3. Risonanza Magnetica sagittale canale midollare con Siringomielia	8
Figura 4. Lobi cerebrali	9
Figura 5. Sezione sagittale cervello. Sostanza bianca e sostanza grigia	. 10
Figura 6. Confronto morfologia della struttura cerebrale normale e affetta dalla CM-1	
(Humphrey, 2019)	. 11
Figura 7. Siringomielia in CM-1 (Humphrey, 2019)	. 12
Figura 8. Risonanze Magnetiche assiali cervello con diversi pesi	. 15
Figura 9. Workflow	. 17
Figura 10. ID004 a) Immagine input b) Immagine senza il rumore di background	. 18
Figura 11. Routine filtraggio sul soggetto ID017	. 21
Figura 12. Immagine Atlante ID144	. 22
Figura 13. ID002 a) Immagine originale b) Immagine dopo la registrazione automatica	. 22
Figura 14. Immagini a cui viene applicato il metodo dei Demons: a) Immagine originale; b	)
Immagine contrasto con equalizzazione istogramma; c) Immagine filtrata con filtro bilatera	ale;
d) Immagine di entropia locale; e) Immagine di simmetria di fase	. 25
Figura 15. Campo di deformazione immagine	. 25
Figura 16. Energia dell'immagine porzione fossa posteriore	. 28
Figura 17. Applicazione del campo $\nabla f$ all'immagine porzione fossa posteriore	. 29
Figura 18. Parametri morfologici ricavati dall'algoritmo	. 32
Figura 19. Parametri morfologici ricavati manualmente dall'operatore medico	. 33
Figura 20. Confronto applicazione filtri sul soggetto ID017 (a sinistra): filtro mediano 5x5	(al
centro) e filtro Bilaterale proposto (a destra).	. 37
Figura 21. Confronto applicazione filtri sul soggetto ID025 (a sinistra): filtro mediano 5x5	(al
centro) e filtro Bilaterale proposto (a destra)	. 37
Figura 22. Soggetti con idrocefalo ID014 (a sinistra), ID090 (al centro), ID096 (a destra). I	Le
frecce indicano dov'è l'idrocefalo	. 38
Figura 23. Immagine risultante metodo dei Demons bilanciato sull'immagine atlante (a	
sinistra) e sull'immagine test ID096 (a destra) dopo aver effettuato la registrazione manuale	e 38
Figura 24.Immagine risultante metodo dei Demons bilanciato sull'immagine atlante (a	
sinistra) e sull'immagine test ID096 (a destra) dopo aver effettuato la registrazione	
automatica. La freccia indica dove il metodo ha commesso errori	. 39
Figura 25. Confronto segmentazione Snake GVF dell'immagine test ID096 con previa	
registrazione manuale (a sinistra) e automatica (a destra)	. 39
Figura 26. Confronto segmentazione fossa posteriore effettuata dai Demons (in bianco) e	
dallo Snake GVF (in rosso) nei soggetti ID011 (a sinistra) e ID017 (a destra). Le frecce ros	se
indicano come lo Snake GVF migliora la segmentazione	. 41
Figura 27. Confronto segmentazione cervelletto effettuata dai Demons (in bianco) e dallo	
Snake GVF (in rosso) nei soggetti ID046 (a sinistra) e ID064 (a destra). Le frecce rosse	
indicano come lo Snake GVF migliora la segmentazione	. 42
Figura 28. Segmentazioni errate da parte dello Snake GVF nei soggetti ID037 (a sinistra) e	;
ID050 (a destra). La freccia gialla indica punti con gradiente scarso. La freccia rossa indica	ı lo
spazio intracranico dove il gradiente e più forte	. 42
Figura 29. Boxplot per classe0 e classe 1 delle features: Area cervello, Area fossa posterior	re,
Area cervelletto, rapporto aree C/PF	. 44

Figura 30. Boxplot per classe0 e classe 1 delle features: rapporto aree PF/B, Lunghezza del
Tentorio, Lunghezza del Clivus, Diametro anteroposteriore PF, Altezza PF, Ernia tonsillare,
Angolo Tentorio, Distanza Pons-Forame magno 45
Figura 31. Boxplot per classe0 e classe1 delle features: Distanza Corpo calloso - forame
magno, Distanza Fastigio-Forame magno, lunghezza forame magno 46
Figura 32. Boxplot per classe1 e classe2 delle features: Area cervello, Area fossa posteriore,
Area cervelletto, rapporto aree C/PF, rapporto aree PF/B, Lunghezza del Tentorio, Lunghezza
del Clivus, Diametro anteroposteriore PF
Figura 33. Boxplot per classe1 e classe2 delle features: Altezza PF, Ernia tonsillare, Angolo
Tentorio, Distanza Pons-Forame Distanza Corpo calloso - forame magno, Distanza Fastigio-
Forame magno, lunghezza forame magno 48
Figura 34. Feature Selection NCA per la prima classificazione
Figura 35. Feature Selection MRMR per la prima classificazione
Figura 36. Bland-Altman plot a) rapporto C/PF, b) rapporto PF/B 51
Figura 37. Bland-Altman plot: a) Lunghezza Clivus b) Altezza Fossa Posteriore c) Angolo
Tentorio
Figura 38. Feature Selection MRMR per la seconda classificazione
Figura 39. Bland-Altman plot a) Area Cervello, b) Area Fossa posteriore
Figura 40. Prestazioni classificatore senza feature selection su Training e Test set
Figura 41. Validazione classificatori senza feature selection
Figura 42. Prestazioni classificatore con feature selection MRMR su Training e Test set 57
Figura 43. Validazione classificatori con feature selection MRMR 58
Figura 44. Prestazioni classificatore con feature selection NCA su Training e Test set 58
Figura 45. Validazione classificatori con feature selection NCA 59
Figura 46. Prestazione classificatore senza feature selection su Training e Test set
Figura 47. Validazione classificatore senza feature selection
Figura 48. Prestazioni classificatore con feature selection MRMR su Training e Test set 61
Figura 49. Validazione classificazione con feature selection MRMR
-

# Lista delle tabelle

Tabella 1. Features secondo dataset. Tutte le features, eccetto il sesso, sono misurate dalle	
segmentazioni manuali effettuata dai medici	. 34
Tabella 2. Features primo dataset	. 34
Tabella 3. Prestazioni algoritmo di segmentazione con registrazione automatica	. 40
Tabella 4. Prestazioni algoritmo di segmentazione con registrazione manuale	. 40
Tabella 5. Confronto parametri calcolati dall'algoritmo automatico e dalle segmentazioni	
manuali	. 43
Tabella 6. Elenco classificatori testati	. 55
Tabella 7. Elenco classificatori migliori	. 59

# Abstract

La sindrome di Arnold-Chiari si presenta come una malformazione delle strutture cerebrali quali la fossa cranica posteriore. Come molte altre malattie rare è ancora oggi oggetto di ricerca.

Il metodo di diagnosi attuale consiste nella visualizzazione di immagini di risonanza magnetica sagittale dei pazienti e identificazione manuale delle malformazioni da parte dei neurochirurghi. Questo approccio, però, è soggettivo e prono a un certo grado di incertezza.

Per questo motivo, l'utilizzo di metodi automatici di diagnostica potrebbe aumentare l'accuratezza e l'efficacia nella diagnosi della sindrome Arnold-Chiari.

Questa tesi ha lo scopo di sviluppare un algoritmo di elaborazione delle immagini di risonanza magnetica sagittali T1 di soggetti affetti dalla malformazione di Arnold-Chiari. Le immagini vengono pre-processate e poi viene effettuata la segmentazione, basata su Atlante, delle aree cerebrali di interesse, quali cervello, fossa posteriore e cervelletto, tramite il metodo dei Demons, associato al metodo dello Snake Gradient Vector Flow (GVF).

Successivamente, vengono ricavati i parametri morfologici caratteristici, derivanti dalla geometria della fossa cranica posteriore e dalla misura delle aree delle tre strutture cerebrali di interesse.

Questi dati sono poi utilizzati per confrontare le prestazioni dell'algoritmo con quelle di operatori esperti e per effettuare analisi statistiche sulla sindrome.

L'obiettivo finale del progetto è quello di utilizzare i parametri ricavati dall'algoritmo per dividere in via preliminare i pazienti in due classi, raggruppandoli sulla base di dover o meno ricevere l'intervento. Successivamente, per coloro che devono essere sottoposti ad intervento, viene eseguita una seconda classificazione in base al tipo di intervento chirurgico da eseguire.

# Introduzione

# Anatomia del Sistema Nervoso

In questo capitolo, vengono descritte le principali componenti del sistema nervoso per poter meglio comprendere la morfologia delle aree anatomiche cerebrali che verranno segmentate e la correlazione con la sindrome Arnold-Chiari.

Tra il tessuto osseo del cranio ed il sistema nervoso possiamo trovare tre membrane, le meningi, che stabilizzano il tessuto nervoso e lo proteggono dalle contusioni contro lo scheletro. Le meningi sono:

- Pia Madre: parte più interna, contiene le arterie che irrorano il sistema nervoso
- Aracnoide: lascia uno spazio subaracnoideo
- Dura madre: è spessa e contiene vasi venosi che drenano il sangue dall'encefalo attraverso i seni venosi



Figura 1. Meningi

L'encefalo consta di tre parti principali: il prosencefalo, il cervelletto ed il tronco dell'encefalo. Il prosencefalo viene poi suddiviso a sua volta in cervello e diencefalo mentre il tronco encefalico comprende mesencefalo, ponte e midollo allungato.

Nell'encefalo sono presenti quattro ventricoli: due laterali, il terzo e il quarto ventricolo, tutti connessi tra loro e con gli spazi subaracnoidei mediante fori o canali in cui scorre il liquido cerebrospinale (CSF).



Figura 2. Encefalo

La composizione del liquido cerebrospinale è simile a quella del liquido interstiziale, non contiene proteine o corpuscoli cellulari. È un liquido protettivo normalmente presente in tutto il sistema nervoso centrale, che circonda sia le strutture nella scatola cranica sia il midollo spinale racchiuso nella colonna vertebrale. Ha diverse funzioni, innanzitutto quella di protezione delle strutture nervose per evitare traumatismi con le strutture ossee adiacenti, inoltre contribuisce alla perfusione e al nutrimento dei tessuti nervosi, concorrendo infine al mantenimento di una costante pressione intracranica. Viene prodotto nei plessi coroidei, si raccoglie nello spazio sub-aracnoideo, fluisce attraverso i ventricoli per poi passare dalla cisterna magna, avvolgendo l'intero midollo spinale e poi tornare a circondare gli emisferi cerebrali. A causa di alcune malformazioni craniche, potrebbe esserci un accumulo di CSF nei ventricoli portando all'insorgenza dell'idrocefalo o alla creazione di siringhe piene di liquido all'interno del canale midollare ed in questo caso si parla di siringomielia.



Figura 3. Risonanza Magnetica sagittale canale midollare con Siringomielia.

Il cervelletto contiene la maggior parte dei neuroni presenti nel sistema nervoso centrale ed è la seconda struttura per dimensioni dell'encefalo, la sua funzione principale è elaborare le informazioni sensoriali e di coordinare l'esecuzione del movimento.

Il cervello comprende l'83% della massa dell'encefalo ed è composto da due emisferi che sono connessi tra loro dal corpo calloso, una struttura composta da assoni che passano da un lato all'altro dell'encefalo, in modo che i due possano collaborare tra di loro. Ogni emisfero contiene un ventricolo laterale ed è diviso in quattro lobi, in base all'osso cranico sotto il quale sono situati (frontale, parietale, temporale, occipitale).



Figura 4. Lobi cerebrali

Il lobo frontale si trova nella porzione anteriore della corteccia cerebrale, protetto dall'osso frontale ed è delimitato da due incisure della corteccia cerebrale, il solco centrale che delimita il confine con il lobo parietale e la scissura laterale di Silvio, che delimita il confine con il lobo temporale. Le principali funzioni sono:

- Gestire i segnali provenienti dall'area premotoria inviando i comandi per attivare il movimento nei distretti corporei attraverso la corteccia motoria primaria
- Generare impulsi per la contrazione in sequenza di determinati muscoli attraverso la corteccia premotoria.
- Regolare il tono muscolare nei movimenti manuali fini attraverso l'area motoria supplementare
- Controllare la produzione e la comprensione del linguaggio attraverso l'area di Broca.

Infine, il lobo frontale comprende anche dalla corteccia prefrontale la cui attività è essere la "guida" dei pensieri e delle azioni in accordo con i propri obiettivi.

Il lobo parietale confina con lobo frontale (anteriormente), occipitale (posteriormente) e temporale (inferiormente). È caratterizzato essenzialmente da due aree funzionali:

- Corteccia somatosensoriale primaria: riceve impulsi afferenti dai recettori termici, tattili, pressori e dolorifici oltre che dai propriocettori di muscoli e articolazioni
- Corteccia corticale posteriore: parte essenziale per la produzione dei movimenti pianificati.

Il lobo temporale occupa la porzione latero inferiore della corteccia cerebrale. Interpreta il significato delle parole pronunciate attraverso l'area di Wernicke. Tramite l'ippocampo trasforma la memoria a breve termine in memoria a lungo termine e infine, tramite l'amigdala, gestisce le emozioni, in particolare la paura.

Il lobo occipitale è localizzato nella porzione posteriore della corteccia cerebrale, è composto da corteccia visiva primaria, la quale riceve impulsi dai recettori visivi all'interno della retina e dalla corteccia visiva secondaria che si occupa di riconoscimento e interpretazione delle immagini elaborate nella corteccia visiva primaria.

Infine, il cervello è ricoperto in superficie da uno strato chiamato corteccia cerebrale. La corteccia cerebrale ha la funzione di gestire i movimenti motori ed è composta principalmente dalla sostanza grigia.

La sostanza grigia contiene corpi cellulari neuronali, dendriti, assoni non mielinizzati e terminali assonici: l'aspetto grigio è dato dall'assenza della mielina che ha un colore bianco brillante. In profondità è composta da sostanza grigia (nuclei della base) ricoperti da numerosi fasci di fibre di sostanza bianca. La sostanza bianca, invece, consiste di assoni mielinizzati di molti neuroni, si trova internamente nell'encefalo e collega l'encefalo al midollo.



Figura 5. Sezione sagittale cervello. Sostanza bianca e sostanza grigia

# Sindrome Arnold-Chiari

## Definizione

Le malformazioni Arnold-Chiari sono delle patologie rare congenite che interessano il sistema nervoso in cui si verifica la presenza di ernie cerebellari. Sono state definite per la prima volta nel 1891 da Hans Chiari e ne sono state identificate di due tipi: la CM di tipo 1 e la CM di tipo 2 (Samuel Kalb, 2021). La CM di tipo 2, che non farà parte di questa argomentazione, è tra le due la più grave, presenta una dislocazione caudale del cervelletto, del ponte, del midollo e del quarto ventricolo attraverso il forame magno verso il canale midollare e viene associata anche la mielomeningocele, un tipo di spina bifida aperta. Si presenta principalmente alla nascita.

La CM di tipo I, invece, è più comune, colpisce lo 0.56-1% della popolazione e si riscontra quando è presente una discesa delle tonsille cerebellari nel foro occipitale (o forame magno) che impedisce il normale flusso del liquido cerebrospinale. La discesa delle tonsille non sempre è patologica, nel senso che è presente una certa soglia che indica quando questa può risultare problematica e quindi portare alla presenza di sintomi. Attualmente la misura di demarcazione per la diagnosi della CM-1 è una ectopia tonsillare di 5 mm per gli adulti e 3 mm per i bambini (Luca Mesin, 2020). Numerosi studi hanno però messo in dubbio l'utilità prognostica, suggerendo che esiste un sottogruppo di pazienti con erniazione di misura minore del cut-off e con fossa posteriore ipoplastica congenita, di conseguenza viene suggerito di utilizzare anche altri dati clinici e radiografici, come per esempio lunghezza ridotta del clivus, lunghezza ridotta del basofenoide, lunghezza ridotta del basioccipite e aumento dell'angolo del tentorio.



Figura 6. Confronto morfologia della struttura cerebrale normale e affetta dalla CM-1 (Humphrey, 2019)

#### Cause

La CM-1 è principalmente causata dall'alterato sviluppo della fossa cranica posteriore, ossia l'area del cranio dove è situato il cervelletto. A causa del poco spazio presente, si ha formazione di ernie del tessuto, che si estendono attraverso il cranio e nel canale spinale. Questa disposizione altera il flusso del liquido cerebrospinale che potrebbe accumularsi, nel cervello causando la condizione di Idrocefalo, mentre nel midollo spinale o nel tronco encefalico causando l'insorgenza di Siringomielia o Siringobulbia rispettivamente (Luca Mesin, 2020). Queste due condizioni si riferiscono a cavità riempite di liquido longitudinalmente di qualsiasi dimensione, che si espandono dalla regione del suo diametro maggiore nella direzione superiore e/o inferiore. La formazione della cavità nel midollo spianale, per esempio, provoca la compressione delle fibre motorie e sensoriali che sono ai bordi causando sintomi come displasia, disturbi sensoriali o dolore causato da manovre, come Valsalva, tosse, risate o starnuti, mentre i deficit motori tendono ad essere un sintomo tardivo [4]. Una siringa posizionata centralmente causa tipicamente una perdita sensoriale dissociata che coinvolge le corna posteriori causa dolore neuropatico, spesso descritto come un tipo di dolore costante che brucia aggravato durante i periodi di riposo.



Figura 7. Siringomielia in CM-1 (Humphrey, 2019)

Esistono però molte altre cause che possono portare alla discesa delle tonsille cerebellari come le malformazioni della giunzione cranio-spinale, un aumento della pressione all'interno del cranio, un ancoraggio del midollo spinale o ipotensione intracranica.

## Sintomatologia

Oltre ai sintomi sopra elencati, legati alla Siringomielia, il sintomo più frequente è la cefalea notturna o anche molto lunga, in locazione occipitale e/o sub-occipitale. Questa potrebbe anche essere non continua, ma scatenata da tosse o altre azioni che comportano una contrazione muscolare. Altri sintomi sono disturbi visivi (visione sdoppiata, dolore retrooculare, fotofobia o fastidio per la luce, presenza di zone alterate del campo visivo), disturbi otoneurologici (vertigini, tinnito o ronzio nell'orecchio, sensazione di pressione nelle orecchie, calo dell'udito); alterazione della sensibilità alle mani o formicolii (Thomas H Milhorat, 1999).

#### Diagnosi

La CM-1 viene diagnosticata esclusivamente tramite l'esame della Risonanza Magnetica Nucleare eseguita, seguendo l'asse sagittale, a cervello e midollo spinale. La maggior parte delle volte, la RM viene effettuata per altri scopi, come per esempio per i bambini a causa della presenza di disfunzioni cognitive. Questo perché non sempre la CM-1 presenta i sintomi soprariportati e d'altra parte non è detto che i sintomi che potrebbe presentare il paziente siano direttamente correlati alla CM-1, soprattutto in caso di pazienti in età avanzata.

#### Trattamenti

È molto importante scegliere correttamente il trattamento da effettuare. In molti studi viene riportato che solo i pazienti che presentano chiaramente i sintomi e/o presentano Siringomielia potrebbero avere benefici dopo un intervento chirurgico (Luca Mesin, 2020). La presenza di Siringomielia è spesso considerata il criterio più importante per l'intervento chirurgico in un paziente asintomatico, a condizione che la siringa sia più spessa di 5-8 mm o si allarghi progressivamente. Questo valore di soglia è ancora discusso e non ci sono molte prove che riescano a collegare la dimensione della siringa con la presenza della sintomatologia. La comparsa dei sintomi rimane l'indicazione principale dell'intervento chirurgico, indipendentemente dalle dimensioni della siringa (Palma Ciaramitaro, 2021).

I trattamenti chirurgici sono essenzialmente tre. Si tratta di due casi di decompressione della fossa posteriore e di una riduzione delle tonsille cerebellari.

Nei primi due casi, quello che viene effettuato è una rimozione dell'osso sub-occipitale, tagliando lo strato della dura madre. In questo modo, il cervello avrà più spazio per espandersi e allargare il bordo del forame magno, aumentando lo spazio disponibile alla fossa posteriore e riducendo così la pressione cranica. Si ha dunque una rimozione di eventuali siringhe, riduzione della pressione sul tronco encefalico e un ripristino del flusso del fluido cerebrospinale. In pazienti in cui è presente una discesa tonsillare

molto severa, viene eseguita anche una coartazione tonsillare, ossia una rimozione delle tonsille cerebellari. (Humphrey, 2019)

Dopo la craniectomia, è necessario decidere se richiudere lo strato di dura tramite plastica durale o lasciarlo aperto in modo tale che ci sia spazio per creare una cisterna artificiale che possa consentire il flusso di CFS. Per ridurre i rischi di perdita di CFS viene proposto di chiudere lo strato di dura con strati di tessuto connettivo (Humphrey, 2019).

Non sembrano esserci evidenze che età, genere o etnia influenzino la scelta dell'intervento. Questa scelta viene intrapresa basandosi soprattutto sulla tipologia e severità dei sintomi ma anche sulla lunghezza della erniazione. Tuttavia, recenti studi dimostrano come le dimensioni dell'ernia non sembrano essere così discriminanti come si pensava. I bambini beneficiano solitamente in maggior misura dell'intervento sia per la mancanza di comorbidità sia perché il cervello risulta meno plastico di quello adulto.

Non tutti i pazienti possono essere sottoposti a trattamenti chirurgici. Per coloro che presentano sintomi stabili e non progressivi è possibile adottare la cura del dolore tramite antiepilettici-anticonvulsivanti, come il pregabalin oppure gabapentin per dolore neuropatico (Humphrey, 2019).

# Risonanza Magnetica Nucleare

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è lo strumento diagnostico che viene utilizzato per la diagnosi di pazienti con malformazione Chiari. La risonanza magnetica è indispensabile anche per la successiva scelta terapeutica.

La scelta della RM è giustificata da alcune sue caratteristiche come quella di non utilizzare radiazioni ionizzanti, ma campi magnetici e radiofrequenze, che permettono di osservare i tessuti, specialmente quelli molli, con un buon contrasto rispetto la TC.

Il segnale RM si ottiene con opportune sequenze di eccitazione che tengano in considerazione la densità protonica  $\rho$  (non sufficiente a creare un'immagine che crei contrasto tra i tessuti) e i tempi T1 e T2 dei tessuti che si intende visualizzare nell'immagine e che risponderanno in conseguenza all'eccitazione. I parametri caratteristici delle sequenze sono: il tempo di ripetizione (TR) che rappresenta l'intervallo di tempo tra due sequenze di eccitazione, il tempo di eco (TE) che rappresenta l'intervallo di tempo tra l'eccitazione e il picco del segnale FID (Free Induction Decay).

Le sequenze pesate T1 permettono la visualizzazione dei tessuti adiposi, della sostanza bianca rispetto alla sostanza grigia, che appare più scura.

Nelle sequenze pesate T2 si ha il segnale più inteso dei tessuti adiposi, mentre la sostanza bianca appare più scura rispetto a quella grigia. Simili alle sequenze T2 sono le sequenze FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) che, grazie a un ulteriore impulso a radiofrequenza, permettono di sopprimere il segnale del liquido cerebrospinale.

La risonanza magnetica sagittale è molto utile per diagnosticare diverse patologie cerebrali come malformazioni congenite, infezioni, malattie degenerative, neoplasie e anomalie vascolari. Le immagini pesate T1 sono adeguate a identificare l'anatomia, mentre le immagini pesate T2 sono utili per identificare gli stati patologici e la relazione tra il fluido cerebro-spinale e le altre strutture cerebrali (F Mubarak, 2013).



Figura 8. Risonanze Magnetiche assiali cervello con diversi pesi

La CM-I è caratterizzata dalla presenza di ernie alle tonsille cerebellari attraverso il forame magno nel canale spinale cervicale, che può essere meglio apprezzata sulla risonanza magnetica nel piano sagittale. Le tonsille cerebellari sono allungate e si vede come la lieve estensione inferiore di queste causa un inarcamento o appiattimento del midollo. La linea di riferimento che viene tracciata dal basion all'opisthion definisce il margine inferiore della fossa cranica posteriore, ed è usata come riferimento per misurare l'ernia tonsillare (F Mubarak, 2013).

# Metodo

# Descrizione generale

L'algoritmo sviluppato ha l'obiettivo di ricavare informazioni utili per la diagnosi di immagini di risonanza magnetica di 98 pazienti pediatrici affetti dalla sindrome Arnold-Chiari. Queste informazioni vengono ricavate tramite la segmentazione automatica delle aree cerebrali del cervello, fossa cranica posteriore e cervelletto effettuata tramite il metodo dei Demons con approccio Atlas-based e che sono post-processate tramite il metodo degli Snake GVF. Da queste segmentazioni vengono ricavati quindi dei parametri morfologici che sono utilizzati per classificare in modo supervisionato i pazienti in base al dover subire o meno intervento chirurgico e anche a quale di quelli sopra descritti.

#### Workflow



Figura 9. Workflow

# Pre-processing

Prima di effettuare la segmentazione delle aree di interesse, è stato eseguito un lavoro di pre-processing per eliminare il più possibile l'effetto del rumore presente nelle immagini.

Il primo rumore da analizzare è quello di background. Dato che l'elaborazione dell'immagine si concentra principalmente sulle aree interne al cranio, si possono considerare i pixel al di fuori come sfondo. Dopo aver estratto la binarizzazione dell'immagine e ricavato il contorno del cranio, tutti i pixel dello sfondo vengono posti a zero.



Figura 10. ID004 a) Immagine input b) Immagine senza il rumore di background

Per quanto riguarda il rumore dovuto ad artefatti, invece, viene applicato un filtraggio. Il filtraggio proposto è composto da un iniziale filtro bilaterale, seguito dalla scomposizione tramite Wavelet dell'immagine, da un secondo filtro bilaterale e infine dalla ricomposizione dell'immagine. L'obiettivo è riuscire a filtrare le immagini di RM sagittali rimuovendo gli artefatti e mantenendo i contorni più evidenti.

I filtri passa basso si basano sull'assunto che nelle immagini i valori dei pixel cambiano lentamente spostandosi nell'intorno di un vicinato<sup>1</sup> e per questo si effettua una operazione di media pesata. Come nel caso del filtro gaussiano, i 'pesi' diminuiscono con la distanza dal pixel centrale; questo però porta anche a rendere i contorni più sfocati e a perdere quindi parti fondamentali delle immagini, soprattutto nel caso di immagini mediche. Questi filtri utilizzano l'informazione spaziale, cioè la vicinanza di un pixel dal centrale, per determinare il kernel a differenza dei filtri basati sulla somiglianza di intensità di un pixel con quello centrale.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>I pixel definiti 'vicini' al pixel preso in considerazione formano il suo 'vicinato'.

L'idea del filtro bilaterale è utilizzare sia l'informazione sulla vicinanza di un pixel che della sua somiglianza con quello centrale.

Per la descrizione del filtro bilaterale è stato preso come riferimento il lavoro (Tomasi, 1998).

Un filtro passa basso applicato all'immagine f(x) produce una immagine di output h(x):

$$\boldsymbol{h}(\boldsymbol{x}) = k_d^{-1}(\boldsymbol{x}) \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \boldsymbol{f}(\xi) c(\xi, \boldsymbol{x}) d\xi$$
(1)

Con  $c(\xi, x)$  che è una misura della distanza geometrica tra il centro x e un punto vicino  $\xi$ .

Il filtraggio basato sulla similarità:

$$\boldsymbol{h}(\boldsymbol{x}) = k_r^{-1}(\boldsymbol{x}) \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \boldsymbol{f}(\boldsymbol{\xi}) s(\boldsymbol{f}(\boldsymbol{\xi}), \boldsymbol{f}(\boldsymbol{x})) d\boldsymbol{\xi}$$
(2)

Con  $s(f(\xi), f(x))$  che in questo caso misura invece la similarità fotometrica tra il pixel centrale x e un punto vicino  $\xi$ . Contrariamente alla funzione di vicinanza c, la funzione di similarità dipende dall'immagine f.

La soluzione appropriata è quella di combinare il filtraggio basato sulla distanza e basato sulla somiglianza per rafforzare sia l'interpretazione del vicinato geometrico che di quello fotometrico.

Otteniamo quindi un filtro k(x) il quale sostituisce ad ogni pixel x una media pesata che è funzione sia della similarità che della distanza dal suddetto pixel appartenente ai pixel del vicinato.

$$k(\mathbf{x}) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} c(\xi, \mathbf{x}) s(\mathbf{f}(\xi), \mathbf{f}(\mathbf{x})) d\xi$$
(3)

Se abbiamo quindi una immagine con un confine ben definito tra zone chiare e zone scure, prendendo il pixel centrale x appartenente alla parte scura del contorno, la funzione di similarità s metterà ad 1 tutti i pixel scuri del vicinato e a 0 quelli chiari, considerando così solo la media tra i pixel più scuri. Invece nel caso in cui il pixel centrale x sia in una zona chiara avviene il contrario, lasciando inalterato quindi il bordo.

Il filtro bilaterale impiegato in questo lavoro di tesi utilizza le funzioni di vicinanza e di similarità entrambi funzioni Gaussiane della distanza euclidea tra i loro argomenti.

La funzione della distanza si può quindi scrivere in questo modo:

$$c(\xi, \mathbf{x}) = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{d(\xi, \mathbf{x})}{\sigma_d}\right)^2}$$
(4)

Con  $d(\xi, \mathbf{x})$  la distanza euclidea tra il pixel  $\xi \in \mathbf{x}$ 

$$d(\xi, \mathbf{x}) = d(\xi - \mathbf{x}) = \| \xi - \mathbf{x} \|$$
(5)

E funzione di similarità:

$$s(\xi, \boldsymbol{x}) = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\delta(f(\xi), f(\boldsymbol{x}))}{\sigma_r}\right)^2}$$
(6)

con  $\delta(\phi, f)$  la distanza euclidea tra dei valori di intensità  $\phi$  ed f.

$$\delta(\phi, \mathbf{x}) = \delta(\phi - \mathbf{f}) = \| \phi - \mathbf{f} \| \tag{7}$$

Nel caso scalare quest'ultima differenza viene considerata come la differenza dei valori di intensità dei due pixel.

Abbiamo quindi due parametri da scegliere:

- $\sigma_d$  per impostare la quantità di sfocatura, un maggiore  $\sigma_d$  corrisponde ad un vicinato più grande e quindi ad una sfocatura maggiore
- $\sigma_r$  per impostare la varianza per cui considerare un pixel o meno: se due pixel hanno una differenza di intensità minore di  $\sigma_r$  vengono considerati insieme, se invece è maggiore no.

Nel primo utilizzo del filtraggio bilaterale sono stati scelti due valori molto bassi di entrambi i parametri ( $\sigma_r$ =1,  $\sigma_d$  =5) per effettuare un primo padding prima della scomposizione in Wavelet.

La scomposizione in Wavelet viene utilizzata soprattutto in caso di segnali non stazionari, come ad esempio le immagini, per il denoising. Le immagini sono formate da lunghe finestre a bassa frequenza (come lo sfondo e tutti gli elementi con poche variazioni) e da piccoli andamenti ad alte frequenze (come discontinuità, gradienti, bordi). [17,18]

Per ottenere la scomposizione viene utilizzata una Wavelet ortonormale della famiglia di *Daubechies*, con ordine N=30. Con la trasformazione Wavelet discreta bidimensionale si ottengono quindi quattro immagini

- Una banda LL che contiene le componenti a bassa frequenza dell'immagine;
- Una banda HL che evidenza le discontinuità lungo le righe;
- Una banda LH che evidenza le discontinuità lungo le colonne;
- Una banda HH che evidenza le discontinuità diagonali

in cui per L si intende filtraggio passa basso, e H filtraggio passa alto.

Dopo la scomposizione Wavelet, viene quindi effettuato il secondo utilizzo del filtro bilaterale, solo sulla banda LL, scegliendo in questo caso valori molto alti ( $\sigma_r = 100$ ,  $\sigma_d = 30$ ), per avere una sfocatura molto più accentuata.

Successivamente viene applicata la trasformazione inversa per ricomporre l'immagine iniziale utilizzando le 3 bande ad alta frequenza, inalterate, e quella a bassa frequenza filtrata.



Figura 11. Routine filtraggio sul soggetto ID017

# Registrazione

Per effettuare la segmentazione con il metodo dei Demons basato sull'atlante è necessario trovare le parti simili tra l'immagine test e l'immagine di riferimento. Per questo motivo all'immagine test deve essere applicato un algoritmo di registrazione che ha come riferimento l'immagine atlante.



Figura 12. Immagine Atlante ID144

Nel precedente lavoro (Luca Mesin, 2020), è stata effettuata una registrazione tramite un approccio basato su trasformazioni geometriche non rigide. Le trasformazioni geometriche non rigide deformano l'immagine test per abbinarla con l'immagine atlante. La trasformazione affine applicata per deformare l'immagine opera in modo da avere gli assi tra nasion e inion con lo stesso orientamento e lunghezza. Però questo metodo di registrazione necessita l'identificazione manuale delle posizioni di nasion ed inion sia sull'immagine atlante sia sull'immagine test da parte di un operatore esperto. Per questo motivo, in questa trattazione, sono state utilizzate routine MATLAB che permettono di realizzare la registrazione tramite trasformazioni geometriche non rigide in modo automatico, senza la necessità di identificare punti di riferimento manualmente.



Figura 13. ID002 a) Immagine originale b) Immagine dopo la registrazione automatica

# Segmentazione

#### Demons

Il metodo Demons è una tecnica di trasformazione di una immagine non rigida e non parametrica che si basa sul concetto di diffusione e si caratterizza di buone prestazioni e basso costo computazionale (Mesin, 2020). È stato proposto per la prima volta da Thirion nel 1998 (Thirion., 1998), che descriveva i demons come forze all'interno di una immagine che spingevano in direzioni diverse in base alle caratteristiche locali dell'immagine. Queste forze sono ispirate alle equazioni di flusso ottico e il metodo si alterna tra il calcolo delle forze e la regolarizzazione con una semplice levigatura gaussiana (Tom Vercauteren, 2009).

Se si valutano due immagini da confrontare, i bordi di una delle due immagini vengono considerati come delle membrane semipermeabili. Attraverso queste membrane, l'altra immagine può deformarsi tramite le forze locali dei demons che collocano i punti dentro o fuori di essi in base a come sono nell'immagine di partenza. Per determinare se un punto è dentro o fuori solitamente si utilizza il gradiente dell'intensità dell'immagine che quindi indica la direzione normale sulla quale si deve muovere il modello deformabile (Mesin, 2020).

In (Luca Mesin, 2020), vengono spiegati i tre metodi dei Demons che possono essere applicati per la registrazione di immagini non rigide.

#### Demons classico

È quello che è stato sopra descritto. Il gradiente di intensità della immagine di risonanza magnetica viene utilizzato come riferimento per il modello deformabile per spostarsi in direzione normale e far combaciare le due immagini.

Si considerano due immagini in funzione dei loro pixel p ed una è fissa, F(p), mentre l'altra è in movimento M(p). La registrazione viene identificata tramite la deformazione s tale per cui l'immagine  $M \circ s(p)$  risulta essere la deformazione dell'immagine M rispetto all'immagine fissa F(p). Per migliorare la soluzione vengono aggiunti altri parametri come il parametro di regolarizzazione, utile per stabilizzare la soluzione e la variabile di corrispondenza c per migliorare l'efficienza computazionale. Il funzionale da minimizzare rispetto a s e c è:

$$\frac{\|F(p) - M \circ s(p)\|^2}{\sigma_i^2} + \frac{\|c(p) - s(p)\|^2}{\sigma_x^2} + \frac{\|\nabla s(p)\|^2}{\sigma_T^2}$$
(8)

Dove  $\sigma_i$ ,  $\sigma_x$ ,  $\sigma_T$  sono parametri che tengono conto del rumore dell'immagine. Questo problema viene risolto iterativamente, minimizzando la somma degli ultimi due termini rispetto a *s* mantenendo *c* fisso.

Scrivendo  $c = s \circ (I + u)$  dove *I* è la mappa di identità e *u* una piccola deformazione, il successivo update della deformazione è ottenuto:

$$\mathbf{u} = \frac{(\mathbf{F} - \mathbf{M} \circ \mathbf{s})\mathbf{J}_{\mathbf{p}}^{\mathrm{T}}}{\|\mathbf{J}_{\mathbf{p}}\|^{2} + \frac{\sigma_{i}^{2}}{\sigma_{\mathbf{x}}^{2}}} \tag{9}$$

Dove  $J_p$  è l'operatore Jacobiano nel punto p. L'ultimo step è quello della regolarizzazione che viene risolto considerando:

$$\frac{\sigma_{\rm i}^2}{\sigma_{\rm x}^2} = |F - M \circ s|^2 \tag{10}$$

Generalizzazione multi-immagine dei Demons

È un metodo in cui viene fatta una integrazione di informazioni provenienti da immagini diverse che derivano dalle due immagini in esame. Questo viene effettuato per avere indicazioni sulla deformazione dell'immagine più precisa.

Il metodo consiste nel considerare N immagini  $\{M_i\}$  ottenute dal soggetto del test che sono mappate rispetto ad un atlante rappresentato da N immagini  $\{F_i\}$ . Il problema di ottimizzazione da risolvere si ottiene sommando più errori quadratici medi, uno per ogni coppia di immagini. Il campo di spostamento locale u è ottenuto:

$$u = \frac{\sum_{i=1}^{N} (F_i - M_i \circ s) J_i^{T}}{\sum_{i=1}^{N} \|J_i\|^2 + \Sigma_i^2}$$
(11)

Dove  $\Sigma^2 = |F_i - M_i \circ s|^2$  che è una generalizzazione della formula (9)

Il campo di spostamento stimato viene aggiornato applicando una mappa esponenziale, cioè la deformazione è aggiornata come  $c = se^{u}$ .

#### Demons bilanciati

Contrariamente ai Demons classici che deformano solo una delle due immagini analizzate, danno una stima e applicano in alternanza le deformazioni sia all'atlante sia alle immagini di prova, ad ogni iterazione. Se questo metodo viene concatenato al precedente, come viene fatto in questa trattazione, queste deformazioni alternate vengono applicate ai due insiemi di immagini; la deformazione diretta del test e quella inversa dell'atlante vengono poi combinate per avere una unica soluzione numerica, ossia la deformazione che trasforma l'immagine di prova nell'atlante.

In questo lavoro di tesi, è stato applicato l'approccio multi-immagine in cui sono state considerate 5 immagini provenienti dall'immagine atlante (di riferimento) e dall'immagine test. Le immagini sono: l'immagine originale con contrasto, ottenuto tramite equalizzazione adattiva dell'istogramma, l'immagine filtrata con filtro bilaterale, l'immagine di entropia locale e infine l'immagine di simmetria di fase.



Figura 14. Immagini a cui viene applicato il metodo dei Demons: a) Immagine originale; b) Immagine contrasto con equalizzazione istogramma; c) Immagine filtrata con filtro bilaterale; d) Immagine di entropia locale; e) Immagine di simmetria di fase

Inoltre, viene anche applicato il metodo dei Demons bilanciato in cui i Demons non deformano solo una delle due immagini della coppia ma, per ogni iterazione, vengono calcolate e applicate le deformazioni in alternanza ad entrambe le immagini, test e atlante e quindi anche alle altre 4 immagini correlate (Luca Mesin, 2020).



Figura 15. Campo di deformazione immagine

L'algoritmo dei Demons riesce, però, a dare solo una identificazione preliminare delle zone di interesse. Questo è principalmente dovuto alla presenza di regioni topologiche diverse tra atlante e immagine che impedirebbero l'identificazione corretta, per esempio delle tonsille cerebellari. Per questo motivo, dopo l'applicazione del metodo dei Demons descritto, viene utilizzato un altro metodo per correggere collocazione dei contorni delle regioni stimate. Questo metodo è il contorno attivo o Snake. (Luca Mesin, 2020)

#### Contorni attivi e Snake GVF

Gli snakes, o contorni attivi parametrici, sono curve polinomiali che, partendo da un'inizializzazione, vengono deformate da forze interne ed esterne in modo da adattarsi iterativamente al bordo della regione da segmentare.

Il rilevamento dei bordi tramite contorni attivi ha delle limitazioni: funziona male se i confini non sono ben definiti o se sono presenti spigoli spuri che non appartengono al confine della lesione. Per questo motivo, a differenza della precedente, in questa trattazione si è deciso di utilizzare un algoritmo di segmentazione di supporto al Demons caratterizzato da un modello deformabile parametrico che utilizza il Gradient Vector Flow (GVF) come nuovo contributo di forza in grado di superare i problemi sopra descritti. Si tratta di un campo di forza che può essere associato all'energia dell'immagine e creato con l'intento di utilizzare una forza statica, indipendente da tempo e spazio, per governare la curva alla ricerca del bordo voluto (Porrill, March 2000).

#### Descrizione algoritmo

Il concetto di contorno attivo deformabile, o *Snake*, venne introdotto da Micheal Kass et al. nell'articolo "*Snakes: Active Contour Model*" del 1988 (Micheal Kass, 1988). Lo Snake è un contorno parametrico che si deforma in una serie di iterazioni, o time step. Ogni elemento lungo il contorno  $\boldsymbol{v}(s,t)$  dipende da due parametri:

- s = parametro spaziale (curva) definito dalle componenti x e y
- *t* = parametro temporale (iterazione)

L'idea è di far evolvere lo Snake sull'immagine fino a quando non raggiunge un minimo dell'energia corrispondente al contorno da segmentare. Questo minimo viene ricavato ponendo a zero la derivata rispetto al tempo di  $E_{snake}$  ed esplicitando le componenti del contorno v(s) = (x(s), y(s)). Il funzionale energetico da minimizzare è espresso come (Porrill, March 2000):

$$E_{snake} = \int_0^1 [E_{interne}(\boldsymbol{v}(s)) + E_{immagine}(\boldsymbol{v}(s)) + E_{esterne}(\boldsymbol{v}(s))] ds \quad (12)$$

Dove:

- *E<sub>interne</sub>* rappresentano le energie interne che indicano le condizioni di tensione e rigidità del modello;
- *E<sub>immagine</sub>* rappresentano le energie dell'immagine che sono utilizzate per guidare il modello attraverso caratteristiche salienti dell'immagine come bordi e terminazioni. Queste, nel nostro modello, danno luogo alla Edge Map per la costruzione del campo Gradient Vector Flow.
- *E<sub>esterne</sub>* rappresentano le energie esterne che non dipendono né dalla curva dello Snake né dall'immagine.

In (Micheal Kass, 1988), Kass ha dimostrato come, utilizzando il metodo delle differenze finite, la soluzione di minimizzazione dell'energia  $E_{snake}$  (12) si riduca ad una coppia di equazioni differenziali calcolate iterativamente fino a quando la curva dello snake non corrisponde al risultato voluto. La procedura iterativa è espressa come:

$$\begin{aligned} x_t &= (A + \gamma I)^{-1} \left( \gamma x_{t-1} + F_{esterne}(x_{t-1}, y_{t-1}) + F_{immagine}(x_{t-1}, y_{t-1}) \right) \ (13a) \\ y_t &= (A + \gamma I)^{-1} \left( \gamma y_{t-1} + F_{esterne}(x_{t-1}, y_{t-1}) + F_{immagine}(x_{t-1}, y_{t-1}) \right) \ (13b) \end{aligned}$$

dove A è la matrice delle forze interne, I è la matrice di identità e  $\gamma$  determina la velocità di convergenza dell'algoritmo iterativo.

Di seguito sono descritte in dettaglio le energie in gioco.

#### Energia interna

L'energia interna in un punto dello Snake v(s) = [x(s), y(s)] è definita come (Porrill, March 2000):

$$E_{interna}(\boldsymbol{v}) = \alpha(s)\boldsymbol{v}(s)' + \beta(s)\boldsymbol{v}(s)'' \tag{14}$$

L'energia contiene un termine del primo ordine controllato da  $\alpha(s)$  che permette allo Snake di contrarsi come una banda elastica introducendo una tensione. Il termine del secondo ordine controllato da  $\beta(s)$  permette allo Snake di resistere alla curvatura producendo una flessione. Più grande è il parametro  $\alpha$  e più lo Snake potrà allungarsi facilmente; più piccolo è il parametro  $\beta$  più lo Snake sarà flessibile e si adatterà maggiormente alle caratteristiche dell'immagine. Per semplicità i due contributi sono stati considerati costanti, quindi  $\alpha(s) = \alpha \in \beta(s) = \beta$ . Il contributo dell'energia interna viene calcolato passando ad una rappresentazione matriciale del funzionale di energia. Viene calcolata la matrice delle forze interne *A* che dipende solo da  $\alpha$  e  $\beta$  e permette il calcolo della matrice B ("The Snake Smoothness regulation matrix") espressa come:

$$B = (A + \gamma I)^{-1} \tag{15}$$

dove  $\gamma$  determina la velocità di convergenza dell'algoritmo iterativo e *I* è la matrice di identità di dimensione pari al numero dei punti dell'inizializzazione dello snake. Questa matrice è quella inserita nelle equazioni di Eulero (13a) e (13b).

#### Energia dell'immagine ed Edge Map

L'energia dell'immagine viene calcolata come la somma pesata di tre componenti (Porrill, March 2000):

- $E_{line}$  è una energia che produce l'effetto di attirare lo Snake nelle regioni dell'immagine con intensità dei pixel più alta.
- $E_{term}$  è una energia che permette di attrarre lo Snake verso le "terminazioni" e gli "angoli" dell'immagine.
- $E_{edge}$  è una energia che attrae lo Snake verso le discontinuità dell'immagine.

L'energia dell'immagine viene quindi definita come la somma delle tre componenti:

$$E_{immagine} = \left( W_{line} * E_{line} + W_{edge} * E_{edge} + W_{term} * E_{term} \right)$$
(16)

dove  $W_{line}$ ,  $W_{edge}$ ,  $W_{term}$  sono i pesi.



#### External Energy Image

Figura 16. Energia dell'immagine porzione fossa posteriore

Dall'energia dell'immagine così ottenuta viene calcolata la mappa dei contorni (Edge Map) f(x, y). Essa è definita:

$$f(x, y) = -E_{immagine}(x, y)$$
<sup>(17)</sup>

Successivamente viene calcolato il gradiente della Edge Map,  $\nabla f$ .

The external force field



Figura 17. Applicazione del campo Vf all'immagine porzione fossa posteriore

Gradient Vector Flow

Si definisce Gradient Vector Flow, il campo vettore v(x, y) = [u(x, y), v(x, y)] che minimizza il funzionale di energia:

$$E = \iint \mu \left( u_x^2 + u_y^2 + v_x^2 + v_y^2 \right) + |\nabla f|^2 |\boldsymbol{v} - \nabla f|^2 dx dy$$
(18)

dove  $\nabla f$  è il gradiente dell'Edge Map, calcolata come descritto nel paragrafo precedente, e  $\mu$  è un parametro di regolarizzazione ed equilibrio tra i due membri del funzionale.

Utilizzando il calcolo delle variazioni, si può dimostrare che il campo GVF può essere trovato risolvendo le seguenti equazioni di Eulero:

$$\mu \nabla^2 u - (u - f_x) \left( f_x^2 + f_y^2 \right) = 0$$
(19a)

$$\mu \nabla^2 v - (v - f_y) (f_x^2 + f_y^2) = 0$$
(19b)

dove  $\nabla^2$  è l'operatore Laplaciano ed  $f_x$  e  $f_y$  sono le componenti della Edge Map f(x, y). Le equazioni (19a) e (19b) possono essere risolte considerando la dipendenza di  $u \in v$ dal tempo:

$$u_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 u(x, y, t) - (u(x, y, t) - f_x(x, y))(f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2) = 0 \quad (20a)$$
$$v_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 v(x, y, t) - (v(x, y, t) - f_y(x, y))(f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2) = 0 \quad (20b)$$

L'utilizzo del GVF è essenziale per spingere lo Snake nelle concavità delle aree da segmentare, andando a adattarsi maggiormente al bordo di esse.

#### Energia esterna

Si tratta di contributi di energia che non dipendono né dalla curva dello Snake né dall'immagine. In questo lavoro ne sono stati inseriti due.

#### 1) Energia di attrazione

Questa energia esterna viene utilizzata soltanto nella segmentazione del cervelletto e della fossa posteriore per attrarre maggiormente lo Snake ai bordi.

Essa è stata ottenuta a partire dalla maschera binaria delle due aree, da cui viene approssimato il contorno. Questo contorno viene poi dilatato al fine di rendere più ampio il range di ricerca del confine e viene infine definita la mappa delle distanze che calcola la distanza tra un pixel della maschera binaria e il pixel più vicino diverso da zero. Questa distanza viene poi normalizzata al massimo valore.

#### 2) Forza di balloon

Si tratta di una forza di pressione costante che guida il contorno in direzione normale alla curva, facendolo contrarre verso l'interno. Si definisce come:

$$F_{balloon} = Delta \cdot \vec{N} \tag{21}$$

Dove *Delta* è una costante e  $\vec{N}$  è il vettore normale unitario.

La presenza di questa forza permette di far muovere lo Snake verso il bordo da segmentare nel caso in cui l'energia dell'immagine, e di conseguenza il campo GVF, non fornisca informazione sufficiente. Inoltre, nel caso in cui lo Snake dovesse bloccarsi su artefatti dell'immagine, la forza di balloon conferisce, insieme alla forza di attrazione, il peso necessario per oltrepassare tali ostacoli.

Definiti i contributi di forze le equazioni (13a) e (13b) vengono modificate come segue:

$$x_{t} = B\left(\gamma x_{t-1} + F_{balloon}(x_{t-1}, y_{t-1}) + F_{attrazione}(x_{t-1}, y_{t-1}) + v\left(x_{t-1}, y_{t-1}\right)\right) (22a)$$
  
$$y_{t} = B\left(\gamma y_{t-1} + F_{balloon}(x_{t-1}, y_{t-1}) + F_{attrazione}(x_{t-1}, y_{t-1}) + v(x_{t-1}, y_{t-1})\right) (22b)$$

Dove B (15) è la matrice che racchiude il contributo delle forze interne,  $F_{attrazione}$  è la forza di attrazione calcolata a partire dalla maschera binaria,  $F_{balloon}$  è la forza di balloon calcolata come riporta l'equazione (21) e infine v è il campo GVF calcolato con le equazioni (20a) e (20b).

# Calcolo parametri

Dopo aver ricavato automaticamente le segmentazioni di cervello, fossa posteriore e cervelletto, il prossimo passo è quello di ricavare caratteristiche da dare in pasto ad un classificatore che sia in grado di valutare se il paziente debba essere o meno sottoposto ad intervento ed in caso positivo a quale di questi tra decompressione osteo-legamentosa o plastica durale.

Come è stato descritto nel paragrafo di diagnosi della CM-I, un parametro fondamentale è la lunghezza dell'erniazione tonsillare. Infatti, il criterio più comune nella diagnosi della CM-I è attualmente basata sull'osservazione radiografica della lunghezza dell'erniazione tonsillare con una soglia di 5 mm. Questo perché si assume che l'ernia tonsillare sia una conseguenza della costrizione craniale dovuta alla fossa posteriore ipoplastica. Però molti sintomi che si sono osservati non hanno alcuna correlazione con la presenza dell'ernia e quindi la lunghezza dell'ernia tonsillare non è necessariamente correlata con la gravità dei sintomi o la scelta del trattamento chirurgico. (Urbizu, 2017)

Pertanto, negli ultimi anni, sono stati condotti una serie di studi per identificare ulteriori parametri che possono migliorare la diagnosi.

In questa trattazione sono stati considerati alcuni dei parametri descritti in (Urbizu, 2017) e (Urbizu A, 2014), di cui la maggior parte di quelli scelti sono stati calcolati a partire dalla fossa posteriore. Perciò si è sviluppato un algoritmo calcola i vertici di un pentagono che approssimi la sagoma della fossa posteriore.

Dal pentagono ricavato vengono calcolati la posizione del tentorio (A), del basion (D) e opsthion (C), l'altezza della fossa posteriore (F), diametro antero-posteriore della fossa posteriore (G), protuberanza occipitale (B), lunghezza del tentorio (I), lunghezza del clivus (J), posizione del piano del forame magno (H) e l'angolo del tentorio (O).



Figura 18. Parametri morfologici ricavati dall'algoritmo

Considerato il piano del forame magno (H) viene calcolata la lunghezza ernia tonsillare (K).

Sono state considerati anche altri parametri geometrici come distanza fastigio-forame magno (L), distanza pons-forame magno (M), distanza corpo calloso-forame magno (N) che però sono stati calcolati manualmente da un operatore medico.



Figura 19. Parametri morfologici ricavati manualmente dall'operatore medico

Oltre a queste misure morfologiche, sono valutate altre caratteristiche come l'età del soggetto e il sesso.

# Classificazione

## Organizzazione dei dati

#### Features

Per la classificazione supervisionata sono stati utilizzate 16 features e due diversi dataset:

- Il primo dataset considera 12 features direttamente estratte dalle segmentazioni risultanti dell'algoritmo, 3 misure fatte dai medici ed una propria del paziente, il sesso.
- Il secondo dataset considera 15 features misurate dai medici e il sesso del paziente

	FEATURES		
	Area del cervello		
	Area della fossa posteriore		
	Area del cervelletto		
	Rapporto tra area del cervelletto e della fossa posteriore		
	Rapporto tra area della fossa posteriore e del cervello		
	Lunghezza del tentorio		
Automaticne dall'algoritmo	Lunghezza del clivus		
	Diametro antero-posteriore		
	Altezza fossa posteriore		
	Ernia tonsillare		
	Angolo del tentorio		
	Lunghezza forame magno		
	Distanza pons-forame magno		
Manuali dai medici	Distanza corpo calloso-forame magno		
	Distanza fastigio-forame magno		
Del paziente	Sesso		

Tabella 2. Features primo dataset

	FEATURES
	Area del cervello
	Area della fossa posteriore
	Area del cervelletto
	Rapporto tra area del cervelletto e della fossa posteriore
	Rapporto tra area della fossa posteriore e del cervello
	Lunghezza del tentorio
	Lunghezza del clivus
Manuali dai medici	Diametro antero-posteriore
	Altezza fossa posteriore
	Ernia tonsillare
	Angolo del tentorio
	Lunghezza forame magno
	Distanza pons-forame magno
	Distanza corpo calloso-forame magno
	Distanza fastigio-forame magno
Del paziente	Sesso

Tabella 1. Features secondo dataset. Tutte le features, eccetto il sesso, sono misurate dalle segmentazioni manuali effettuata dai medici.

#### Classi

Inizialmente si è effettuata una classificazione supervisionata utilizzando un dataset composto da 98 immagini:

• 27 corrispondenti a pazienti non operati, a cui è stata assegnata la classe 0

• 71 corrispondenti a pazienti che hanno subito almeno un intervento, a cui è stata assegnata la classe 1.

Il dataset è stato quindi suddiviso in Training set (80% del dataset) e Test set (20% del dataset) utilizzando una estrazione random proporzionale alla classe. Successivamente è stata effettuata la normalizzazione del dataset utilizzando il max-min scaling.

Viene poi effettuata una seconda classificazione supervisionata sui 70 pazienti che hanno subito intervento:

- 44 corrispondenti a pazienti che hanno subito una decompressione osteolegamentosa corrispondenti alla classe 1.
- 26 corrispondenti a pazienti che hanno subito una decompressione con plastica durale corrispondenti alla classe 2.

Il dataset è stato suddiviso in Training set (80%) e Test set (20%) utilizzando una estrazione random proporzionale alla classe. Anche in questo caso si è poi normalizzato il dataset utilizzando il max min scaling.

# Classificatori

Sono stati testati diversi classificatori per entrambe le classificazioni:

- Support Vector Machine (SVM) sono classificatori binari in grado di identificare elementi appartenenti a *due* classi. A partire da dati in un training set posti in un input space con due classi, questi vengono proiettati in un nuovo spazio di dimensioni uguali o maggiori in cui gli elementi risultano linearmente separabili. Lo scopo di allenare un SMV è individuare iperpiano lontano dalle due classi e minimizzare gli errori. Nell'SVM posso manipolare due elementi: il numero di errori che ammetto nella classificazione e la scelta dello spazio in cui viene mappato il problema. Nel primo caso viene cambiato il termine di penalizzazione C, cercando di mantenerlo il più basso possibile per evitare problemi di overfitting e successivamente problemi nella validazione. In questo lavoro di tesi si sono considerati valori di C= [1,10]. Nel caso dello spazio di mappatura, sono stati scelti tre diversi kernel: gaussiano, polinomiale e RBF (Radial Basis Function)
- Naive Bayes sono una famiglia di classificatori probabilistici semplici basati sull'applicazione del teorema di Bayes, sotto forti ipotesi di indipendenza condizionata (Naive) tra le caratteristiche.
- K-Nearest Neighbors (KNN) è un classificatore che permette di classificare elementi appartenenti anche a più di due classi sulla base della loro similarità con gli elementi del training set supervisionato. È un classificatore intuitivo poiché considerando un elemento x da classificare, calcola tutte le distanze dell'elemento x rispetto a tutti gli elementi del training set. In seguito, si dispongono gli elementi in ordine di distanza crescente e si considerano i primi

k elementi studiando qual è la loro classe di appartenenza. Si assegna quindi l'elemento da classificare alla classe più rappresentata tra i primi k elementi più vicini al training set. Il valore di k viene solitamente inizializzato usando la radice quadrata del numero degli elementi nel training set.

• Rete neurale considera un input e fornisce un output che può essere più o meno vicino a quello desiderato. La differenza calcolata tra questi due corrisponde all'errore, che viene poi utilizzato per aggiustare i pesi in modo che l'errore stesso diminuisca.

Questi classificatori sono stati provati utilizzando tre diversi dataset derivati da quello iniziale caratterizzati da:

- Nessuna feature selection per entrambe le classificazioni.
- Features selection con il metodo *Minimum Redundancy Maximum Relevance* (MRMR) (Ding, 2005) per entrambe le classificazioni.
- Features selection con il metodo *Neighborhood Component Analysis* (NCA) (Yang, January, 2012.) solo per la prima classificazione.

## Validazione

Per verificare la robustezza dell'algoritmo si è scelto di utilizzare una il metodo *Leave one out*, in quanto adatto quando gli elementi nel dataset sono molto pochi. Dato un dataset con un numero di elementi k, il Leave one out divide il dataset in k gruppi, utilizzandone a turno 1 come test set e k-1 come training set, questo fino quando si tutto il dataset è stato usato come set.

# Risultati e discussione

# Pre-processing e registrazione

## Scelta del filtro bilaterale

In questo dataset sono presenti immagini molto rumorose, soprattutto nella zona del cervelletto e della fossa posteriore. Utilizzando il mediano spesso si è notata una perdita l'informazione sui contorni forti e la segmentazione, di conseguenza, era completamente sbagliata. Con il filtraggio bilaterale, invece, si mantengono i gradienti forti e si uniforma l'area all'interno di essi, permettendo all'algoritmo di segmentazione di avere una immagine composta da bordi molto evidenti e aree omogenee mantenendo quindi più informazioni utili rispetto al filtro mediano che invece tende ad amplificare anche il rumore nell'immagine. Inoltre, in molte immagini il filtro mediano causava un effetto distorsivo non tenendo conto della presenza dei contorni, a differenza del filtro bilaterale. In aggiunta, utilizzando la scomposizione in Wavelet, l'immagine riesce a mantenere in modo ancora più visibile l'informazione sui gradienti.

**Original Image** 



Median Filter 5x5



**Bilateral Filter** 



Figura 20. Confronto applicazione filtri sul soggetto ID017 (a sinistra): filtro mediano 5x5 (al centro) e filtro Bilaterale proposto (a destra)



Median Filter 5x5



**Bilateral Filter** 



Figura 21. Confronto applicazione filtri sul soggetto ID025 (a sinistra): filtro mediano 5x5 (al centro) e filtro Bilaterale proposto (a destra)

## Errori registrazione automatica

La registrazione automatica ha dimostrato di essere molto efficiente in termini di costo computazionale e tempo di esecuzione dell'algoritmo. Inoltre, l'automatizzazione del processo rende non necessario l'intervento del personale medico nello svolgimento della segmentazione. In questo modo si annulla completamente la possibile presenza di soggettività e incertezza inter e intra operatore.

D'altra parte, però, vengono introdotti degli errori in alcune immagini che presentano idrocefalo. Per esempio, le RM dei soggetti ID014, ID074, ID090, ID096 e ID114 in cui c'è idrocefalo più o meno severo, presentano malformazioni più evidenti nelle aree cerebrali di interesse. Pertanto, la registrazione automatica, che non riesce a distinguere questa singolarità, sbaglia.



Figura 22. Soggetti con idrocefalo ID014 (a sinistra), ID090 (al centro), ID096 (a destra). Le frecce indicano dov'è l'idrocefalo

Questi errori non sono evidenti nell'immagine risultante la registrazione in sé, ma nelle immagini conseguenti gli algoritmi di segmentazione dei Demons e Snake GVF.



Figura 23. Immagine risultante metodo dei Demons bilanciato sull'immagine atlante (a sinistra) e sull'immagine test ID096 (a destra) dopo aver effettuato la registrazione <u>manuale</u>



Figura 24.Immagine risultante metodo dei Demons bilanciato sull'immagine atlante (a sinistra) e sull'immagine test ID096 (a destra) dopo aver effettuato la registrazione <u>automatica</u>. La freccia indica dove il metodo ha commesso errori.

Nella Figura 24 si può notare che il metodo multi-immagine bilanciato dei Demons non sia corretto in quanto le segmentazioni risultanti sono scalate a causa delle deformazioni presenti nell'immagine test e assenti nell'immagine atlante.



Figura 25. Confronto segmentazione Snake GVF dell'immagine test ID096 con previa registrazione <u>manuale (a sinistra) e automatica</u> (a destra)

Di conseguenza anche la successiva applicazione dello Snake GVF risulta anch'essa riprodurre un risultato errato, come si può vedere in Figura 25 a destra, dato che i punti di inizializzazione dello Snake non sono altro che i contorni delle segmentazioni effettuate dal metodo dei Demons.

A causa della presenza di questi errori, sono state, dunque, calcolate le prestazioni dell'algoritmo totale con l'applicazione delle due diverse registrazioni, automatica e manuale, rispettivamente nelle Tabelle 3 e 4 di seguito, confrontando le segmentazioni con quelle fatte manualmente da un medico.

REGISTRAZIONE AUTOMATICA		Cervello	Cervelletto	Fossa Posteriore
	SENSIBILITA' (%)	93,35 ± 0,01	74,32 ±0,03	79,81 ± 0,02
	SPECIFICITA' (%)	96,06 ± 0,007	99,38 ± 0,001	99,11 ± 0,002
MEDIA ± STANDARD	ACCURATEZZA (%)	95,42 ± 0,007	99,14 ± 0,001	97,63 ± 0,002
ERROR	PRECISIONE (%)	82,64 ± 0,03	74,63 ± 0,03	98,64 ± 0,03
	BORDER ERROR (%)	17,43 ± 0,04	29,15 ± 0,03	28,72 ± 0,05
	DICE (%)	82,64 ± 0,03	72,74 ± 0,04	74,88 ± 0,03

Tabella 3. Prestazioni algoritmo di segmentazione con registrazione automatica.

REGISTRAZIONE MANUALE		Cervello	Cervelletto	Fossa Posteriore
	SENSIBILITA' (%)	93,62 ± 0,01	75,96 ± 0,03	81,20 ± 0,02
	SPECIFICITA' (%)	96,50 ± 0,006	99,48 ± 0,0009	99,26 ± 0,001
MEDIA ± STANDARD	ACCURATEZZA (%)	95,93 ± 0,006	99,28 ± 0,006	98,84 ± 0,001
ERROR	PRECISIONE (%)	82,20 ± 0,03	76,05 ± 0,04	79,29 ± 0,03
	BORDER ERROR (%)	16,95 ± 0,04	28,42 ± 0,03	27,86 ± 0,04
	DICE (%)	83,15 ± 0,03	74,24 ± 0,04	76,50 ± 0,03

Tabella 4. Prestazioni algoritmo di segmentazione con registrazione manuale.

Le metriche riportate nelle Tabelle 3 e 4 sono:

- Sensibilità: mostra la percentuale di area effettiva che è stata rilevata.
- Specificità: mostra la percentuale di area esterna che è stata rilevata.
- Accuratezza: mostra il grado di vicinanza tra il bordo rilevato dall'algoritmo e quello rilevato manualmente.
- Precisione: indice di riproducibilità che mostra il grado in cui ulteriori esperimenti mostrano gli stessi risultati.
- Coefficiente di Dice (DSC): è un indice numerico che misura la bontà di segmentazione. Il DSC è una delle misure di similarità più usate per ottenere informazioni sull'overlap spaziale di due maschere. L'indice DSC varia tra [0,1] ed è uguale ad 1 se le due maschere sono perfettamente coincidenti e 0 se le due maschere sono disgiunte.
- Errore di bordo: il border error (BE) misura la discrepanza tra i bordi automatici e quelli manuali.

Come previsto, la presenza degli errori della segmentazione risulta essere influente in minima parte, dato che le prestazioni dell'algoritmo di segmentazione che utilizza la registrazione automatica sono di poco distanti a quelle dell'algoritmo che si serve della registrazione manuale.

In termini di costo computazionale e tempo di esecuzione, abbiamo ritenuto validi i risultati ottenuti a partire dalla registrazione automatica. Di fatti, solo le segmentazioni risultanti da questa scelta sono state portate avanti per lo studio della classificazione.

# Demons e Snake GVF

Il metodo dei Demons riesce ad individuare una griglia di trasformazione che viene applicata sull'immagine atlante e sulle segmentazioni delle aree di interesse identificate manualmente da un operatore esperto dell'immagine stessa. In questo modo, il campo vettoriale deforma l'immagine test e le segmentazioni delle stesse aree ma stimate su quest'ultima.

L'applicazione del metodo dello Snake GVF viene effettuata poiché il metodo dei Demons non può prescindere dalla morfologia dell'immagine atlante. In questo modo si riesce a risolvere il problema dell'assenza di ernie tonsillari che i Demons potrebbero erroneamente introdurre e dell'identificazione di una fossa posteriore troppo estesa. Questo perché lo Snake GVF si serve delle regioni a bassa intensità delle immagini RM, che circondano le regioni cerebrali di interesse, per regolarizzare i contorni delle aree stesse.



Figura 26. Confronto segmentazione fossa posteriore effettuata dai Demons (in bianco) e dallo Snake GVF (in rosso) nei soggetti ID011 (a sinistra) e ID017 (a destra). Le frecce rosse indicano come lo Snake GVF migliora la segmentazione.



Figura 27. Confronto segmentazione cervelletto effettuata dai Demons (in bianco) e dallo Snake GVF (in rosso) nei soggetti ID046 (a sinistra) e ID064 (a destra). Le frecce rosse indicano come lo Snake GVF migliora la segmentazione.

In alcuni casi, invece, lo Snake GVF non riesce a migliorare la segmentazione effettuata dai Demons e produce degli errori. Le cause di questi errori sono principalmente legate alla qualità delle immagini. Nonostante il pre-processing effettuato con l'utilizzo del filtro bilaterale, alcune immagini hanno presentato ancora difetti come l'assenza di un netto distacco tra le aree che si traduce in un gradiente troppo basso da essere utilizzato come energia per Snake GVF.



Figura 28. Segmentazioni errate da parte dello Snake GVF nei soggetti ID037 (a sinistra) e ID050 (a destra). La freccia gialla indica punti con gradiente scarso. La freccia rossa indica lo spazio intracranico dove il gradiente è più forte.

Nella Figura 28 vengono riportati due casi in cui le immagini hanno ancora una scarsa qualità, nonostante l'applicazione del filtro bilaterale. Essendo i bordi del cervelletto scarsamente definiti, lo Snake GVF non riesce a raggiungerli e considera come gradiente principale da seguire quello dello spazio intracranico (indicato dalle frecce rosse).

Un altro limite è legato al fatto che la segmentazione effettuata dallo Snake GVF è strettamente legata all'inizializzazione ossia alla segmentazione risultante il metodo dei Demons. Quindi nel caso in cui questa risulti essere sbagliata in modo radicale, come nel caso dell'idrocefalo spiegato precedentemente, anche quella dello Snake GVF lo sarà.

Infine, questo metodo dipende fortemente dai parametri scelti. In questo caso, essi vanno bene per la maggior parte delle immagini, ma se si introducessero delle altre che dovessero presentare caratteristiche diverse, potrebbe essere che il risultato non sia ottimale.

# Confronto segmentazioni algoritmo e segmentazioni manuali medici

Per valutare ulteriormente le prestazioni dell'algoritmo proposto sono state considerate le medie su tutte le 98 immagini dei parametri sopra elencati provenienti dalle segmentazioni risultanti. Queste misure sono state poi confrontate con quelle provenienti dalla segmentazione manuale effettuata per mano di un operatore esperto.

Dalla Tabella 5 è possibile verificare che il nostro algoritmo approssima con un errore inferiore al 10% la maggior parte dei parametri.

	Media ± Deviazione Standard	Media ± Deviazione Standard
	Algoritmo	Operatore Esperto
Area Cervello	15730,66 ± 1182,92	14621,47 ± 5053,09
Area Fossa Posteriore	3051,86 ± 339,34	3223,55 ± 1171,15
Area Cervelletto	1884,58 ± 311,87	1875,29 ± 691,52
C/PF	0,62 ± 0,059	0,59 ± 0,097
PF/B	0,193 ± 0,019	0,23 ± 0,025
Lunghezza Tentorio	33,17 ± 8,29	37,80 ± 14,21
Lunghezza Clivus	47,98 ±10,11	46,03 ±13,63
Diametro Anteroposteriore FP	75,25 ±14,58	72,05 ± 21,51
Altezza FP	30,86 ± 10,57	52,59 ± 16,44
Ernia Tonsillare	10,55 ± 4,45	15,54 ±7,49
Angolo Tentorio	1,01 ± 0,22	1,17 ± 0,26
Lunghezza Forame Magno	39,75 ± 11,88	47,21 ± 6,32

Tabella 5. Confronto parametri calcolati dall'algoritmo automatico e dalle segmentazioni manuali

Particolare attenzione viene posta su alcuni dei parametri calcolati dall'algoritmo che invece presentano un maggiore scostamento da quelli misurati dalle segmentazioni manuali; per esempio, la Lunghezza del Tentorio mostra una differenza del 12,16%, l'Altezza della Fossa Posteriore del 41,32% e la Lunghezza del Forame Magno di circa 15,82%. Questi errori derivano dal fatto che alcune segmentazioni della fossa posteriore presentano forme non compatibili con l'approssimazione geometrica del pentagono attuata e di conseguenza anche i parametri derivanti da essa risultano essere scorretti. Un altro errore non trascurabile è legato alla lunghezza dell'Ernia Tonsillare, che risulta essere del 32,09%. Questa lunghezza oltre ad essere anch'essa legata ad un problema di identificazione del piano del forame magno, è correlata agli errori dell'algoritmo che talvolta non riesce a identificare propriamente l'ernia a causa della scarsa qualità dell'immagine.

# Analisi statistica features

Viene fatto un ulteriore controllo sui parametri al variare della classe, per la prima classificazione, per verificare quanto essi siano discriminanti per la scelta o meno dell'intervento.



Figura 29. Boxplot per classe0 e classe 1 delle features: Area cervello, Area fossa posteriore, Area cervelletto, rapporto aree C/PF



 Classe 0
 Classe 0
 Classe 0
 Classe 0

 Figura 30. Boxplot per classe0 e classe 1 delle features: rapporto aree PF/B, Lunghezza del Tentorio, Lunghezza del Clivus, Diametro anteroposteriore PF, Altezza PF, Ernia tonsillare, Angolo Tentorio, Distanza Pons-Forame



Figura 31. Boxplot per classe0 e classe1 delle features: Distanza Corpo calloso - forame magno, Distanza Fastigio-Forame magno, lunghezza forame magno

Come si può notare dai boxplot nelle Figure 29, 30 e 31, le feature che presentano più differenze tra la classe 0 e la classe 1 sono:

- Rapporto delle aree C/PF, nel caso dei pazienti da operare (classe 1), presenta una mediana più alta. Questo risultato si può tradurre con presenza di un cervelletto più grande e/o una fossa posteriore più piccola.
- Ernia tonsillare, nei i pazienti di classe 1, presenta valori più alti di quelli di classe 0. Si può notare come sia la mediana che il 75% percentile abbiano un valore più alto, a conferma dell'importanza della dimensione dell'ernia per la scelta o meno dell'operazione.
- Angolo del tentorio, mostra valori nella classe 1 minori rispetto alla classe 0, ciò è legato ad una fossa posteriore più compressa.

La stessa analisi viene fatta per la seconda classificazione, in cui si sono suddivisi i soggetti che sono stati sottoposti ad intervento di decompressione osteo-legamentosa in classe 1 e soggetti che sono stati sottoposti ad intervento di decompressione con plastica durale in classe 2.



 classe1
 classe2
 classe2

 Figura 32. Boxplot per classe1 e classe2 delle features: Area cervello, Area fossa posteriore, Area cervelletto, rapporto aree C/PF, rapporto aree PF/B, Lunghezza del Tentorio, Lunghezza del Clivus, Diametro anteroposteriore PF.



Figura 33. Boxplot per classe1 e classe2 delle features: Altezza PF, Ernia tonsillare, Angolo Tentorio, Distanza Pons-Forame Distanza Corpo calloso - forame magno, Distanza Fastigio-Forame magno, lunghezza forame magno

In questa seconda classificazione, le feature che presentano più differenze sono:

- Area cervello e cervelletto: nella classe 2 troviamo valori più alti delle aree in entrambi i casi.
- Rapporto aree C/PF: in questo caso vediamo valori minori per la classe 1 e quindi una fossa posteriore più grande e/o un cervelletto più piccolo rispetto a quelli della classe 2.
- Diametro antero-posteriore della fossa posteriore: la classe 2 ha valori mediamente più alti.
- Distanza corpo calloso-forame magno e distanza fastigio-forame magno: in questo caso troviamo che entrambe queste distanze sono molto minori nel caso della classe 2, unendo questa informazione con quelle su diametro anteroposteriore della PF e rapporto C/PF, possiamo dire, quindi, che la fossa posteriore nel caso della classe 2 risulta più compressa.
- Lunghezza tentorio: oltre quello detto precedentemente, si ha la conferma di una fossa posteriore più compressa nella classe 2 in quanto ha valori maggiori di questo parametro.

# Classificazione

#### Feature Selection

La feature selection è un processo di riduzione del numero di variabili di input che viene effettuato durante la modellazione di un classificatore sia per ridurre il costo computazionale dell'algoritmo sia, in alcuni casi, per migliorare le prestazioni del modello.

In questo caso si sono effettuate due feature selection quali la Minima Ridondanza – Massima Rilevanza (MRMR) e Neighborhood Component Analysis (NCA).

Le Figure 34 e 35 mostrano le feature selezionate dalla NCA e MRMR rispettivamente per la prima classificazione.



Figura 34. Feature Selection NCA per la prima classificazione



Figura 35. Feature Selection MRMR per la prima classificazione

Si nota che nel caso della MRMR la feature più rilevante è il rapporto tra le aree di cervelletto e fossa posteriore mentre nel caso della NCA risulta essere la lunghezza del clivus. In entrambi i casi è stata scelta come feature l'altezza della fossa posteriore.

Di seguito sono riportati i Bland-Altman plot delle feature scelte dagli algoritmi di feature selection e, come previsto sulla base delle considerazioni fatte nel paragrafo a pagina 43 (<u>Confronto segmentazioni algoritmo e segmentazioni manuali medici</u>), le feature che mostrano una migliore correlazione tra i due metodi sono i due rapporti C/PF e

PF/B e la Lunghezza del Clivus (Figura 36 a) e b) e 37 a) rispettivamente); gli altri parametri, che provengono dalla approssimazione della fossa posteriore, presentano più outlier e maggiore dispersione nei dati.



Figura 36. Bland-Altman plot a) rapporto C/PF, b) rapporto PF/B.



Tentorio

Per la seconda classificazione, dato che il dataset si riduce ai solo soggetti che hanno subito intervento, viene nuovamente effettuata la feature selection.

In questo caso è stata considerata solo la feature selection con MRMR e le feature scelte sono rappresentate in Figura 38.



Figura 38. Feature Selection MRMR per la seconda classificazione

Tra le feature, viene scelta la lunghezza del clivus che presenta maggiore rilevanza e che era stata anche precedentemente scelta nella NCA. Le altre due feature sono l'area del cervello e l'area della fossa posteriore.

Analizzando i Bland-Altman plot delle ultime due, in Figura 39, si nota che riportano una dispersione di dati maggirore rispetto al Bland-Altman della lunghezza del clivus. Questo risultato risulta in linea con le considerazioni fatte nel paragrafo a pagina 43, infatti la lunghezza del clivus presenta un errore di misura (pari al 4,24%) minore rispetto alle due aree (7,59% per il cervello e 5,33% per la fossa posteriore).



Figura 39. Bland-Altman plot a) Area Cervello, b) Area Fossa posteriore

# Prestazioni Prima Classificazione: Intervento necessario o meno

La prima classificazione viene effettuata su 98 risonanze magnetiche cerebrali assiali pesate in T1 di pazienti in età pediatrica e adolescenziale, per verificare se il paziente deve essere o meno sottoposto ad intervento chirurgico.

Classificatore	Parametri
SVM gaussiano	C=1
	C=10
SVM polinomiale	C=1
	C=10
Naive Bayes	Distribuzione normale
KNN	K=7
Neural network	1 layer di 5 neuroni

In questa prima classificazione si sono quindi testati diversi classificatori:

Tabella 6. Elenco classificatori testati

Per questa prima classificazione le due tipologie di feature selection hanno selezionato i seguenti parametri:

- MRMR: C/PF, PF/B, Altezza Fossa Posteriore e Angolo del Tentorio
- NCA: Lunghezza del Clivus, Altezza Fossa Posteriore

Le prestazioni dei classificatori sono state valutate calcolando quattro indicatori:

- Accuratezza: percentuale di classificati correttamente
- Precisione: è il rapporto tra il numero delle previsioni corrette di un evento (classe) sul totale delle volte che il modello lo prevede.
- Recall: misura la sensibilità del modello. È il rapporto tra le previsioni corrette per una classe sul totale dei casi in cui si verifica effettivamente
- F1score è un parametro che misura la bontà della classificazione e tiene conto sia della precisione che della recall del test:

$$F1 = \frac{2 \times precision \times recall}{precision + recall}$$
(23)

#### Classificazione senza feature selection

Senza feature selection si ottengono ottime prestazioni sul training set e buone prestazioni sul test set, dimostrando una buona capacità di generalizzare di tutti i classificatori scelti.



#### CONFRONTO TRAINING E TEST SET SENZA FEATURE SELECTION

Viene utilizzato il metodo del *Leave one out* su entrambi i dataset per effettuare la validazione e valutare la robustezza del classificatore, oltre che la capacità dell'algoritmo di fornire parametri abbastanza precisi da effettuare una classificazione simile a quella data dalla segmentazione dell'operatore.

Come si può notare, in Figura 41, la capacità di classificare correttamente i pazienti è per quasi tutti i classificatori più alta per l'algoritmo rispetto a quello dell'operatore medico.



# CONFRONTO VALIDAZIONE TRA OPERATORE E ALGORITMO SENZA FEATURE SELECTION

Figura 41. Validazione classificatori senza feature selection

#### Classificazione con feature selection MRMR

Utilizzando la prima tipologia di feature selection si nota un netto calo delle prestazioni rispetto ai classificatori senza feature selection anche se le prestazioni rimangono molto buone su training e test set.



#### CONFRONTO TRAINING E TEST SET FEATURE SELECTION:MRMR

Figura 42. Prestazioni classificatore con feature selection MRMR su Training e Test set

Eseguendo la validazione emerge come peggiorino maggiormente le prestazioni utilizzando i dati dell'algoritmo, anche se le prestazioni rimangono simili tra operatore e algoritmo.



Figura 43. Validazione classificatori con feature selection MRMR

#### Classificazione con feature selection NCA

Anche in questo caso si può osservare come le prestazioni siano calate rispetto ai classificatori senza feature selection.



#### CONFRONTO TRAINING E TEST SET FEATURE SELECTION:NCA

Figura 44. Prestazioni classificatore con feature selection NCA su Training e Test set

Come si può notare dalla Figura 45, in questo caso le prestazioni dell'algoritmo sono decisamente peggiori rispetto a quelle dell'operatore. Essendo solo due features utilizzate, gli errori dell'algoritmo nell'estrazione dei parametri pesano di più sulla classificazione finale.



#### CONFRONTO VALIDAZIONE TRA OPERATORE E ALGORITMO FEATURE SELECTION:NCA

Figura 45. Validazione classificatori con feature selection NCA

Nella Tabella 7, sono riportati i classificatori con le prestazioni migliori sui dati dell'algoritmo, tutti e tre senza feature selection:

Classificatore	Accuratezza (%)	Precisione (%)	Recall (%)	F1score (%)
Svm polynomial C=1	93,7	93,1	98,6	95,8
Svm polynomial C=10	93,7	93,1	98,6	95,8
Net 5 neuroni	92,6	93,1	97,1	95,0

Tabella 7. Elenco classificatori migliori

È stato quindi scelto come migliore l'SVM polinomiale con C=1, in quanto ha prestazioni identiche allo stesso SVM con termine di penalizzazione pari a 10 e quindi per evitare problemi di overfitting si è deciso di prediligere quello con il C minore.

## Prestazioni Seconda Classificazione: Intervento di Decompressione Osteo-legamentosa/Plastica durale

La seconda classificazione viene effettuata su 70 risonanze magnetiche cerebrali assiali pesate in T1 di pazienti in età pediatrica e adolescenziale che devono ricevere un intervento chirurgico, per verificare a quale dei due tra decompressione osteo-legamentosa e plastica durale devono essere sottoposti.

In questa classificazione sono stati valutati gli stessi classificatori utilizzati nella prima classificazione, riportati nella Tabella 6.

È stato quindi utilizzato solo l'MRMR come tipologia di feature selection che ha selezionato le seguenti features: area del cervello, area della fossa posteriore, lunghezza del clivus.

#### Classificazione senza feature selection

Per questa seconda classificazione sono ottenuti invece dei valori di accuratezza e F1 molto bassi nel test set, al contrario del traning set, tranne che per KNN e SVM polinomiale con C=10, i quali dimostrano una buona capacità di generalizzare.



Figura 46. Prestazione classificatore senza feature selection su Training e Test set

Guardando il confronto tra le due validazioni notiamo invece come risultino molto robusti la rete neurale e il Naive Bayes, oltre che i buoni risultati del SVM polinomiale con C=10. Gli altri classificatori hanno tutti prestazioni molto basse.



Figura 47. Validazione classificatore senza feature selection

#### Classificazione con feature selection MRMR

Utilizzando questa tipologia di feature selection le prestazioni sono migliorate per tutti i classificatori su training e test set.



CONFRONTO TRAINING E TEST SET FEATURE SELECTION MRMR

Figura 48. Prestazioni classificatore con feature selection MRMR su Training e Test set

Se per l'operatore si ottengono ottimi risultati, in questo caso l'algoritmo ha una ottima accuratezza, ma pessima precisione e recall (e quindi F1score); ciò dimostra come il classificatore sia molto bravo a discriminare solo una delle due classi (la classe 1), sbagliando completamente l'altra (la classe 2).



CONFRONTO VALIDAZIONE TRA OPERATORE E ALGORITMO

Figura 49. Validazione classificazione con feature selection MRMR

In questo caso si è scelto come migliore classificatore, la rete neurale in quanto presenta buone prestazioni con i dati dell'algoritmo e una F1 più alta, dimostrando quindi una maggiore capacità di discriminare la classe 2.

# Conclusioni

In questa trattazione sono state analizzate immagini di risonanza magnetica sagittale pesate T1 di pazienti di età pediatrica e adolescenziale affetti dalla sindrome Arnold-Chiari. L'obiettivo principale è stato sviluppare un algoritmo di segmentazione automatica che riuscisse a delineare le aree di cervello, cervelletto e fossa posteriore, principali protagoniste per la diagnosi della malattia. I metodi utilizzati per questo scopo sono stati il metodo dei Demons affiancato dallo Snake GVF.

Nonostante l'eterogeneità delle immagini e la presenza di alcune immagini molto rumorose, l'algoritmo sviluppato svolge comunque un buon lavoro, dimostrando buona robustezza. L'introduzione dello Snake GVF è stato utile per stabilizzare i risultati, in quanto più deformabile di quello utilizzato nelle trattazioni precedenti. Con lo Snake GVF quindi si è migliorata soprattutto la segmentazione a livello del tentorio e del cervelletto, permettendo una accuratezza del 97% sulla fossa posteriore e del 99% per il cervelletto.

Di fatto si può notare come le misure relative alle aree siano molto accurate rispetto ai parametri estratti da quest'ultime. Per esempio, la misura dell'altezza della fossa posteriore risulta essere piuttosto differente da quella risultante una segmentazione manuale ad opera di un operatore esperto. Questo errore è dato dall'algoritmo di approssimazione della sagoma della fossa posteriore ad un pentagono, il cui miglioramento risulta cruciale in futuro per migliorare l'accuratezza dell'algoritmo. Questi errori si riflettono poi nella classificazione, che, quando utilizza parametri derivanti da questa approssimazione, si dimostra essere spesso errata. Nonostante questo si sono ottenuti dei classificatori validi sia per la prima classificazione, in cui il classificatore SVM con kernel polinomiale e fattore di penalizzazione C = 1 ha ottenuto una accuratezza del 93,7%, sia nella seconda classificazione in cui la rete neurale con 1 layer da 5 neuroni ha ottenuto una accuratezza di circa 85%.

Si può inoltre concludere che, analizzando le prestazioni delle feature selection e dei boxplot, i parametri più importanti per la discriminazione tra paziente da operare o da non operare sono: ernia tonsillare, altezza della fossa posteriore, rapporti delle aree di cervelletto e fossa posteriore (C/PF) e fossa posteriore e cervello (PF/B), oltre che l'angolo del tentorio mostrando come per un soggetto con una fossa posteriore più compressa l'esecuzione dell'intervento è la scelta preponderante. Nella seconda classificazione notiamo invece l'importanza delle aree di cervello e cervelletto, oltre che le misure di distanze tra il forame magno e le strutture di corpo calloso e fastigio. Queste misure dimostrano l'importanza cruciale delle dimensioni della fossa posteriore per la scelta dell'intervento da eseguire. Traducendo questi risultati appare che l'intervento di decompressa, mentre la decompressione osteo-legamentosa sia favorita per soggetti con fossa posteriore più estesa e quindi in condizione clinica meno grave.

# Riferimenti

- A.M. Bagci, S. L. (2013). Automated Posterior Cranial Fossa Volumetry by MRI: Applications to Chiari Malformation Type I . *Original Research BRAIN*.
- Ding, C. a. (2005). Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, Vol. 3, Number 2.
- F Mubarak, D. L. (2013). Sagittal Magnetic Resonance Imaging of the Brain: One Side of the Story. *Hong Kong J Radiol*.
- Humphrey, E. (2019). Chiari malformations in adults: their surgical and nursing management. *British Journal of Neuroscience Nursing*.
- JEFFERY MEADOWS, B. M. (2000). Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*.
- Luca Mesin, F. M. (2020). Automated Morphological Measurements of Brain Structures and Identification of Optimal Surgical Intervention for Chiari I Malformation. *IEEE JOURNAL OF BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS*.
- M. Vidaurrazaga, L. A. (2000). Contrast enhancement with wavelet transform in radiological images. *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- Mesin, L. (2020). Balanced multi-image demons for non-rigid registration of magnetic resonance images. *Elsevier*.
- Michaela Spiteri, S. P. (2019). Using machine learning to understand neuromorphological change and image-based biomarker identification in Cavalier king Cgarles Spaniels with chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Micheal Kass, A. W. (1988). Snakes: Active Contour Models. International Journal of Computer Vision,.
- P. K. Mishro, S. A. (2020). MR Image Enhancement using Stationary Wavelet Transform based Approach. *11th International Conference on Computing*.
- Palma Ciaramitaro, L. M. (2021). Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. *Springer*.
- Porrill, J. I. (March 2000). EVERYTHING YOU ALWAYS WANTED TO KNOW ABOUT SNAKES (BUT WERE AFRAID TO ASK). Artificial Intelligence Vision Research Unit University Of Sheffield England S10 2TP.
- Samuel Kalb, L. P.-O. (2021). Evaluation of operative procedures for symptomatic outcome after decompression surgery for Chiari type I malformation. *Journal of Clinical Neuroscience*.
- Thirion., J.-P. (1998). Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Medical Image Analysis*, Volume 2, Issue 3.

- Thomas H Milhorat, M. M. (1999). Chiari I malformation Redefined: clinical and radiological findings for 364 Symptomatic patients. *Neurosurgery*.
- Tom Vercauteren, X. P. (2009). Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *Elsevier*.
- Tomasi, C. a. (1998). Bilateral Filtering for Gray and Color Images. Sixth International Conference on Computer Vision (IEEE Cat. No.98CH36271).
- Urbizu A, P. M. (2014). MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of chiari malformation type I. . *J Neuroimaging*.
- Urbizu, A. M. (2017). Machine learning applied to neuroimaging for diagnosis of adult classic Chiari malformation Role of the basion as a key morphometric indicator. *Journal of Neurosurgery*.
- Yang, W. K. (January, 2012.). Neighborhood Component Feature Selection for High-Dimensional Data. *Journal of Computers*, Vol. 7, Number 1.